Aus dem Institut für Anaesthesiologie und Transfusionswesen
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

Dämpfung der Streßreaktion durch Inhalationsnarkose mit Isofluran

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
GERHARD BUCK
aus Riedlingen

1987

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543904_0095

Aus dem Institut für Anaesthesiologie und Transfusionswesen
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

Dämpfung der Streßreaktion durch Inhalationsnarkose mit Isofluran

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
GERHARD BUCK
aus Riedlingen

1987

Dekan: Professor Dr. J. Dichgans
1. Berichterstatter: Professor Dr. V. Hempel
2. Berichterstatter: Professor Dr. D. Heuser

Druck: Zeeb-Druck, Tübingen 7 (Hagelloch)

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....1

2. Material und Methodik.....3
   2.1 Patientenauswahl.....3
   2.2 Methoden.....6
   2.3 Versuchsablauf.....8
   2.4 Statistische Methode.....9

3. Ergebnisse.....10
   3.1 Das Verhalten der unveresterten (freien) Fettsäuren (FFS).....10
   3.2 Das Verhalten von Insulin.....19
   3.3 Das Verhalten von Glukose.....27

4. Diskussion.....37
   4.1 Diskussion der Methodik.....37
   4.2 Diskussion der Ergebnisse.....39
      4.2.1 Die Reaktion der freien (unveresterten) Fettsäuren (FFS) unter Berücksichtigung der Narkosetiefe.....39
      4.2.2 Die geschlechtsspezifische Reaktion der freien (unveresterten) Fettsäuren (FFS)..43
      4.2.3 Die Reaktion von Insulin und Glukose unter Berücksichtigung der Narkosetiefe....43
      4.2.4 Die geschlechtsspezifische Reaktion von Insulin und Glukose.....46
      4.2.5 Die Reaktion der Streßparameter nach der Art des Streßreizes.....46
      4.2.6 Die Streßreduktion als Dosis-Antwortbeziehung im Vergleich zu anderen Narkosemitteln.....47

5. Zusammenfassung.....49

6. Literaturverzeichnis.....50

1. Einleitung

Seit der ersten erfolgreichen Äthernarkose, die William Thomas Green Morton am 16. Oktober 1846 durchführte (KEYS 1968), hat sich die Anwendung volatiler Anästhetika in der Anästhesiologie zweifelsohne stark geändert.

Mit der Einführung der Kombinationsnarkose ist die Anästhesie für den Patienten angenehmer und sicherer geworden. Diese Verbesserung rührt nicht zuletzt daher, daß sich die Anforderungen an Inhalationsnarkotika im Laufe der Zeit stark erweitert haben. So ist die Unentflammbarkeit und die gute Steuerbarkeit fast schon eine Selbstverständlichkeit. Darüber hinaus soll ein Inhalationsanästhetikum:

- Stabilität gegen UV-Licht und Metall zeigen
- kompatibel mit anderen Stoffen in der Kombinationsnarkose sein
- keine bzw. eine niedere Metabolisierungsrate aufweisen
- nicht toxisch auf Leber, Gehirn oder andere Organe wirken
- keine unerwünschten Wirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem haben.

Diese Forderungen erfassen nur die wichtigsten Erkenntnisse, die bei der Entwicklung volatiler Substanzen nach und nach gewonnen wurden.

Die direkten und indirekten Einflüsse auf das metabolisch-endokrine System können heute durch die verfeinerten Meßmethoden auf sehr viele Parameter hin untersucht werden. Dazu zählt auch die Streßreaktion des Patienten während eines chirurgischen Eingriffs (KEHLET 1979). Eine mögliche Blockierung der Streßantwort durch ein Anästhetikum kann als Schutzfaktor für den Patienten angesehen werden, vor allem wenn man an die Tachykardie und Hypertension denkt,

die im Gefolge der sympathischen Aktivierung auftritt (ELIASSON 1984).

Anfang 1984 wurde in der Bundesrepublik Deutschland das Inhalationsanästhetikum Isofluran zugelassen. In der vorliegenden Arbeit soll die Dämpfung der Streßreaktion durch Inhalationsnarkose mit Isofluran unter kontrollierten klinischen Bedingungen untersucht werden.

2. Material und Methodik

2.1 Patientenauswahl

Für die Studie wurden Patienten ausgewählt, bei denen entweder neurochirurgische oder kieferchirurgische Operationen bevorstanden. Die Patienten wurden über den Versuchsablauf aufgeklärt und um ihr Einverständnis gebeten. Kinder wurden nicht in den Versuch aufgenommen.

Insgesamt waren es 38 Patienten, die Hälfte davon männlich. Das Gesamtdurchschnittsalter betrug 43,9 Jahre; bei den männlichen Patienten 43,6 und bei den weiblichen Patienten 44,2 Jahre. Der jüngste Patient war 20, der älteste 73 Jahre alt.

Da für den Versuch drei verschiedene Narkosemittelkonzentrationen zur Auswahl standen, teilte sich das Patientenkollektiv entsprechend in drei Gruppen. Es ergab sich somit, daß 11 Patienten (3 Männer und 8 Frauen) die Gruppe 1 bildeten, welche eine Isoflurankonzentration von 1 Vol. % erhielt. Die nächsthöhere Konzentration, nämlich 1,5 Vol. % Isofluran, bekam Gruppe 2 mit 16 Patienten (9 Männer und 7 Frauen). Die Gruppe 3 umfaßte 11 Patienten (7 Männer und 4 Frauen), welche die höchste Narkosemittelkonzentration von 2 Vol. % Isofluran erhielten.

Eine andere Aufteilung des Patientenkollektivs ergab sich erst nach Ablauf der Studie, da zwei verschiedene Streßfaktoren zur Anwendung kamen: bei 11 Patienten war die Hautinzision bei Operationsbeginn der auslösende Streßreiz, während bei den restlichen 27 Patienten das Einspannen des Kopfes mit der Mayfeldklemme den chirurgischen Streßreiz darstellte.

Eine geschlechtsspezifische Aufteilung des Patientenkollek-

tivs bot sich ebenfalls nach Ablauf der Studie an, da Männer und Frauen genau gleich oft vertreten waren. Damit ergaben sich zwei Gruppen zu je 19 Patienten, die eine Isoflurankonzentration zwischen 1-2 Vol. % inspiratorisch erhielten.

Die Daten des Patientenkollektivs sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1: Patienten-Daten

m = männlich
w = weiblich
I = Inzision der Haut
E = Einspannen mit der Mayfeldklemme

Gruppe 1 = 0,90 MAC
Gruppe 2 = 1,28 MAC
Gruppe 3 = 1,69 MAC

Alter	Größe [cm]	Gewicht [kg]	m/w	Gruppe	Streß	Diagnose
70	153	51	w	3	E	Hirntumor
33	171	66	m	3	I	RM-Tumor
64	162	74	w	1	E	Hirntumor
52	167	51	w	3	E	Hirntumor
20	170	60	m	3	E	Hirntumor
50	160	68	m	1	E	RM-Tumor
52	168	55	w	1	E	Hirntumor
58	167	70	m	2	E	Hirntumor
73	170	70	m	2	I	Hirntumor
29	160	49	w	1	E	Hirntumor
43	182	78	m	2	I	RM-Tumor
47	162	60	w	1	E	Hirntumor
23	168	73	w	3	E	Hirntumor
35	155	55	w	2	E	Hirntumor
30	180	75	m	3	E	Liquor-fistel
36	178	83	m	3	E	Hirntumor
49	168	70	m	3	I	Mundboden-tumor
20	169	55	m	3	I	Gesichts-trauma
46	162	56	w	3	I	Kieferhöh-len-OP
23	168	73	w	2	E	Hirntumor
24	155	51	w	2	I	Kiefer-OP
66	183	90	m	2	E	Hirntumor
20	187	76	m	2	I	Narbenkor-rektur
48	180	60	m	2	E	Hirntumor
52	172	82	m	2	E	Hirntumor
22	163	55	w	2	I	RM-Tumor
23	163	55	w	2	E	Hirntumor
28	180	60	m	2	E	Hirntumor
60	170	68	w	1	I	Hirntumor
46	170	72	w	2	E	Hirntumor
34	154	51	w	2	E	Schädel-tumor
60	170	68	m	2	E	Hirntumor
33	176	94	m	3	E	Hirntumor
58	163	70	w	1	E	Hirntumor
70	168	82	w	1	E	Hirntumor
55	188	80	m	1	I	Gefäß-OP
54	168	77	m	1	E	Hirntumor
62	165	56	w	1	E	Hirntumor

2.2 Methoden

Als Inhalationsanästhetikum wurde Isofluran (Forene^{R}) von der Fa. Deutsche Abbott GmbH verwendet. Die Messung der endexpiratorischen Isoflurankonzentration erfolgte mit dem Gerät "EMMA" (Engström Monitor für Anästhesie) der Firma Engström. Ebenfalls von der Fa. Engström war das Narkosegerät ER-311 mit Spezialverdampfer für Isofluran.

Die Patienten wurden kontrolliert im halbgeschlossenen System mit 60 % Stickoxydul in Sauerstoff beatmet. Die MAC-Werte (Minimale alveoläre Konzentration) für Isofluran wurden dem Alter der Patienten entsprechend angeglichen (vgl.: Tab. 2). Daraus ergab sich für uusere drei Patientengruppen mit je 1,0, 1,5 und 2,0 Vol.% endexpiratorischer Isoflurankonzentration ein MAC-Mittelwert (±Standardabweichung) von 0,9 (± 0,06), 1,28 (± 0,10) und 1,69 (± 0,11).

Tabelle 2: Der Einfluß des Alters auf die MAC von Isofluran. Die MAC-Werte sind als Prozentsatz einer Atmosphäre angegeben. Zunehmendes Alter senkt die MAC. (Nach STEVENS et al. 1975)

Alter/Jahre	MAC (% Atm) in O_2
20-30	1,28
31-55	1,15
über 55	1,05

Die Kreislaufüberwachung erfolgte mit dem ABM-Monitor der Fa. Datex, mit dem auch die unblutige CO_2-Messung und damit der Zeitpunkt der Normoventilation bestimmt werden konnte.

Zu bestimmten Zeitpunkten (s. "Versuchsablauf") entnahmen wir den Patienten 10 ml Blut aus der Arteria radialis bei liegendem arteriellen Katheter, um die Streßparameter freie Fettsäuren (FFS), Insulin und Glukose zu bestimmen.

Die Messung der freien Fettsäurespiegel (FFS) im Serum wurde nach der kolorimetrischen Methode der Fa. Boehringer, Mannheim durchgeführt (Test-Combination: Nonesterified Fatty Acids; Cat. No. 126 055). Das Testprinzip beruht auf der Umwandlung der unveresterten Fettsäuren in chloroformlösliche Kupfersalze, die photometrisch bestimmt werden können.

Die Blutzuckerbestimmung erfolgte nach der Dehydrogenase-Methode mit Hilfe der Merck-Diagnostika (System: 14055 Gluc-DH^{R}-Methode) der Fa. Merck/Darmstadt.

Im Gegensatz zu den beiden oben genannten Serumbestimmungen, die sofort nach der Blutabnahme durchgeführt wurden, konnten die Serien für die Insulinbestimmung tiefgefroren werden. Mit dem Enzymun-Test^{R} Insulin (Nr: 199 648) aus der Serie Immundiagnostica der Fa. Boehringer Mannheim wurde das Serum-Insulin nach dem Elisa-Prinzip (enzyme linked immunosorbent assay) durchgeführt. Der Test beruht darauf, daß wandfixierte Insulin-Antikörper das Insulin des Serums binden. Danach besetzt enzymmarkiertes Insulin freigebliebene Bindungsstellen der Antikörper. Die Menge des sich bildenden markierten Antikörper-Insulin-Komplexes stellt ein Maß für den Insulingehalt der Probe dar. Nach weiteren Reaktionsschritten entsteht ein Farbstoff, dessen Extinktion bestimmt wird. Die Auswertung erfolgt über eine Bezugskurve.

2.3 Versuchsablauf

Die Patienten bekamen 1-2 mg Flunitrazepam (Rohypnol®) als Prämedikation. Vor der Narkoseeinleitung wurde der Zugang zur Arteria radialis gelegt und 10 ml Blut für die Bestimmung der Streßparameter FFS (freie Fettsäuren), Insulin und Glucose abgenommen. Danach erfolgte die Einleitung mit 20 mg Ethomidat (Hypnomidate®) und 100 mg Succinylcholin (Succinyl-Asta®). Pancuronium (Pancuronium Organon®) wurde während des weiteren Narkoseverlaufs je nach Bedarf in Dosen zu je 2 mg gegeben.

Nach Normoventilation (pCO_2 = 40 mm Hg) und Einstellung einer endexpiratotischen Isoflurankonzentration von 1,0, 1,5 oder 2,0 Vol. % (= 0,90, 1,28 und 1,69 MAC) über mindestens 10 Minuten erfolgte die zweite Blutabnahme. Nun stellte je nach Operation die Hautinzision oder das Einspannen des Kopfes mit der Mayfeldklemme den Streßfaktor dar. Drei und sieben Minuten nach Setzen des Streßreizes wurde die dritte und vierte Blutprobe abgenommen (vgl. Tab. 3).

Tabelle 3: Zeitpunkte für die Entnahmen der Blutproben.

Probe A:	Sofort nach Legen des arteriellen Zugangs vor der Narkoseeinleitung.
Probe B:	Nach mindestens 10minütiger Normoventilation mit der jeweiligen Isoflurankonzentration.
Probe C:	Drei Minuten nach Inzision bzw. Einspannen des Kopfes.
Probe D:	Sieben Minuten nach Inzision bzw. Einspannen des Kopfes.

2.4 Statistische Methode

Der Vergleich der Ausgangswerte, ebenso wie das Verhalten der gemessenen Streßparameter innerhalb der jeweiligen Isoflurankonzentrationsgruppe, erfolgte mit dem Wilcoxon-Test. Der Vergleich zwischen den Konzentrationsgruppen zum jeweils vergleichbaren Operationszeitpunkt wurde mit dem Test nach Wilcoxon Mann und Whitney durchgeführt (= U-Test) (SACHS 1978, NOWACK und ROEBRUCK 1982 und MÜLLER et al. 1979).

Die Auswertung erfolgte mit dem Computer "Sinclair ZX 81". Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % ($p \leq 0,05$) wurde als statistisch signifikant angesehen.

3. Ergebnisse

3.1 Das Verhalten der unveresterten (freien) Fettsäuren (FFS)

Die drei verschiedenen Isoflurankonzentrationsgruppen unterscheiden sich nicht signifikant in ihren Ausgangswerten für freie Fettsäuren. Bei Normoventilation zeigte sich innerhalb der 0,90-MAC-Gruppe und der 1,28-MAC-Gruppe keine signifikante Änderung, während in der 1,69-MAC-Gruppe ein signifikanter Abfall der unveresterten Fettsäuren zu beobachten war. Zwar sinken die FFS auch auffällig in der 0,90-MAC-Gruppe, jedoch nicht signifikant mit $p \leq 0,05$ (vgl. Abb. 1).

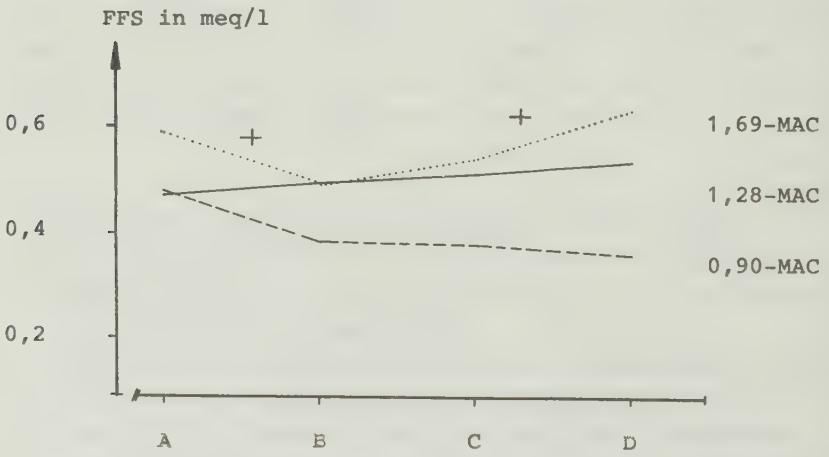

Abbildung 1: FFS im Serum vor, während und nach dem Schmerzreiz bei den verschiedenen Isoflurankonzentrationen. Die Zeitpunkte auf der Abszisse stimmen mit Tabelle 3 überein.
(+ = signifikante Änderung mit $p \leq 0,05$)

Beim Vergleich der drei Konzentrationsgruppen kann man bei Normoventilation eine fallende Tendenz der unveresterten Fettsäuren feststellen, die bei größerer Narkosetiefe jeweils stärker ausgeprägt ist, aber keine signifikanten Unterschiede aufweist (vgl. Abb. 2).
Vom Zeitpunkt der Hautinzision bzw. des Kopfeinspannens bis zum Dreiminutenwert ändern sich die freien Fettsäuren kaum (vgl. Abb. 1).
Bei der hohen, mittleren und niederen Isoflurankonzentration ist die Streuung der FFS-Werte nach dem Streßreiz ungefähr gleich groß, d. h. in der 0,90-MAC-Gruppe kommen genauso große Abweichungen vor wie in der 1,28- oder 1,69-MAC-Gruppe (vgl. Abb. 3). Dies ist sowohl drei Minuten als auch sieben Minuten nach dem chirurgischen Streß der Fall. Die Differenzen zwischen den Drei- und Siebenminutenwerten haben bei höheren MAC-Gruppen eine geringe Tendenz ins Positive (vgl. Abb. 4). Betrachtet man die unveresterten Fettsäuren innerhalb der Konzentrationsgruppen im zeitlichen Verlauf zwischen drei und sieben Minuten nach dem Streßreiz, so ist in der 0,90-MAC-Gruppe ein leichter Abfall, in der 1,28-MAC-Gruppe keine Veränderung, in der 1,69-MAC-Gruppe aber ein signifikanter Anstieg festzustellen (vgl. Abb.1). Die Mittelwerte der jeweiligen MAC-Gruppe sind der Tabelle 4 zu entnehmen.

Tabelle 4: Die Mittelwerte der freien Fettsäuren in Milliäquivalent pro Liter bei den verschiedenen Isoflurankonzentrationen (mit den entsprechenden Standardabweichungen)

Isofluran ohne 60 % N_2O	FFS vor Narkose	FFS nach Normoventilation	FFS 3 Min. nach Streß	FFS 7 Min. nach Streß
0,90-MAC	0,49±0,43	0,40±0,20	0,40±0,20	0,38±0,18
1,28-MAC	0,49±0,24	0,49±0,20	0,51±0,18	0,54±0,27
1,69-MAC	0,59±0,44	0,51±0,42	0,52±0,35	0,61±0,37

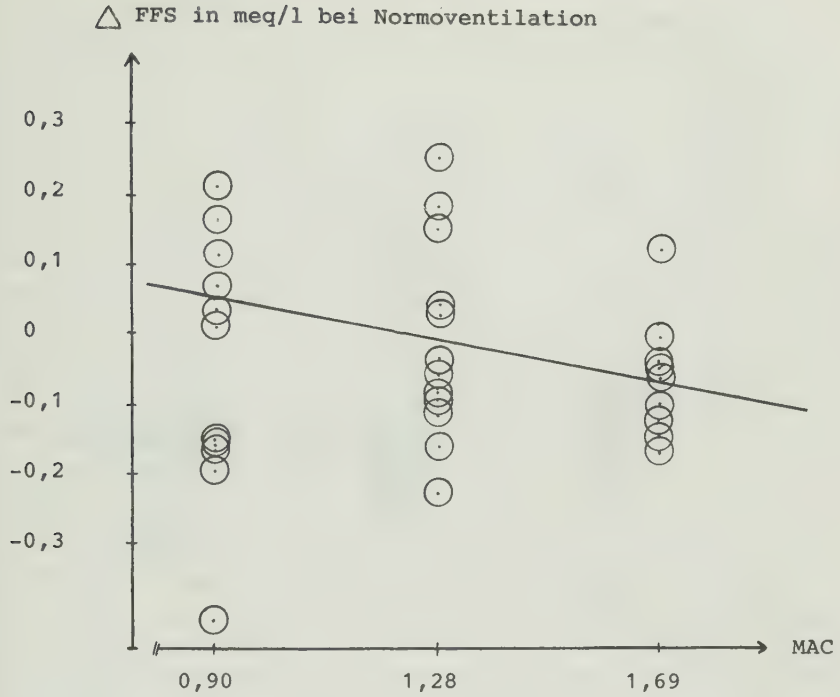

Abbildung 2: Die Änderung des FFS-Gehalts im Serum von Narkosebeginn bis mindestens zehnminütiger Normoventilation für die einzelnen Patienten im Vergleich zur Isoflurankonzentration

Anmerkung: Ein Kreis kann mehrere Patienten symbolisieren. Die 0,57-MAC von Stickoxydul sind in den Abszissenwerten nicht enthalten.

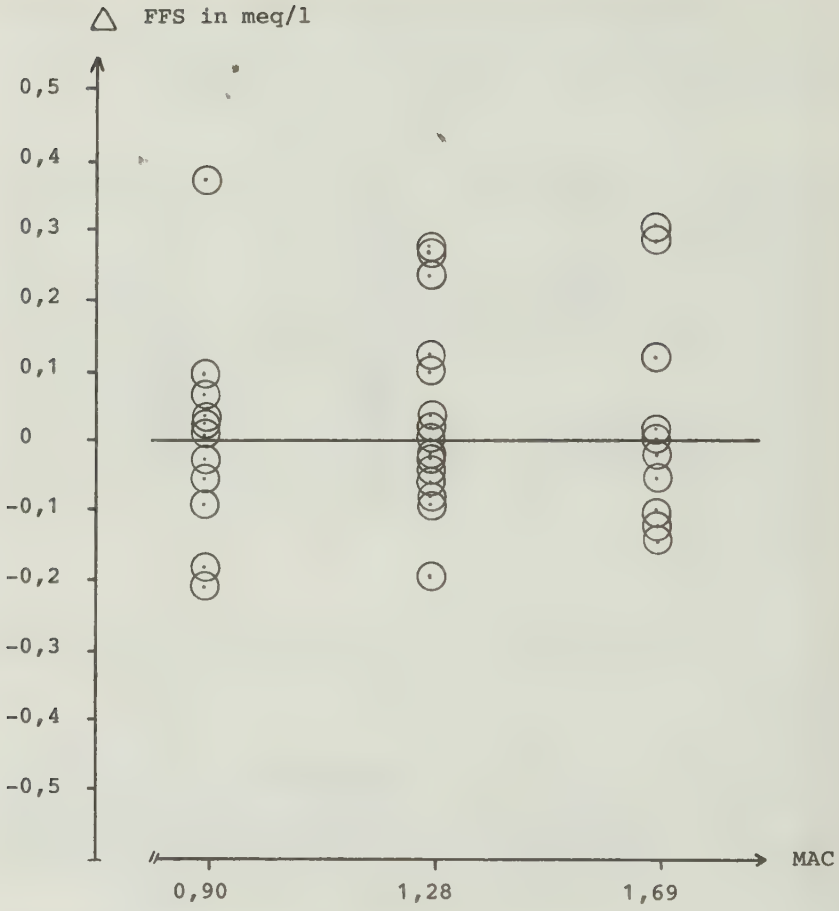

Abbildung 3: Die Änderung des FFS-Gehalts im Serum vom Zeitpunkt der Normoventilation bis 3 Minuten nach dem Streßreiz für die einzelnen Patienten im Vergleich zur Isoflurankonzentration

Anmerkung: Ein Kreis kann mehrere Patienten symbolisieren. Die 0,57-MAC von Stickoxydul sind in den Abszissenwerten nicht enthalten.

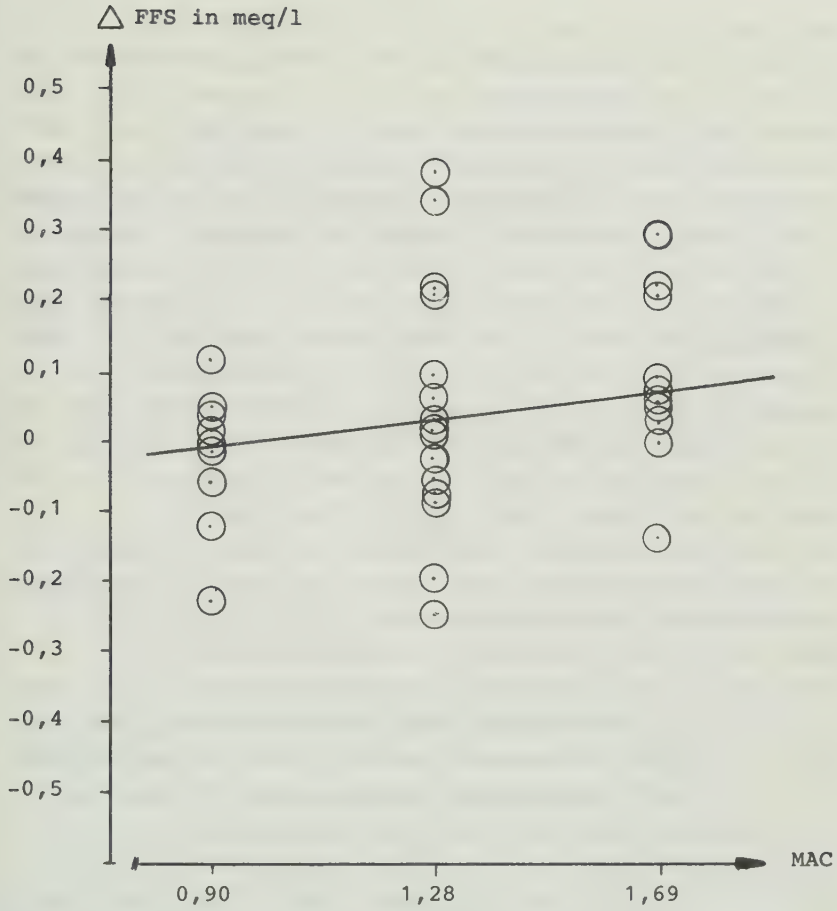

Abbildung 4: Die Änderung des FFS-Gehalts im Serum vom 3-Minutenwert zum 7-Minutenwert nach dem Streßreiz für die einzelnen Patienten im Vergleich zur Isoflurankonzentration

Anmerkung: Ein Kreis kann mehrere Patienten symbolisieren. Die 0,57-MAC von Stickoxydul sind in den Abszissenwerten nicht enthalten.

Bei der Unterteilung des Patientenkollektivs nach dem Geschlecht ohne Berücksichtigung der Isoflurankonzentration, fällt in der Frauengruppe auf, daß die unveresterten Fettsäuren bei Normoventilation gleich stark abfallen wie in der Männergruppe (vgl. Abb. 5). Die weiblichen Patienten reagieren nach dem Streßreiz schneller mit einem Anstieg der freien Fettsäuren, welche im weiteren Verlauf der Streßreaktion annähernd konstant bleiben. Allerdings ist keine FFS-Änderung signifikant mit $p \leq 0,05$. In der Männergruppe ist dagegen ein signifikanter Anstieg ($p \leq 0,05$) vom 3-Minuten- zum 7-Minutenwert nach dem Streßreiz zu beobachten (vgl. Abb. 5). Vergleicht man die Frauen- mit der Männergruppe, so steigen die unveresterten Fettsäuren vom 3- zum 7-Minutenwert bei den Männern signifikant höher an als bei den Frauen. (mit $p \leq 0,05$; vgl. Abb. 6).

Die Mittelwerte der FFS bei den beiden Geschlechtergruppen sind Tabelle 5 zu entnehmen.

Tabelle 5: Die Mittelwerte der freien Fettsäuren im Serum in Milliäquivalent pro Liter bei den Geschlechtsgruppen und dem Gesamtpatientenkollektiv (mit den entsprechenden Standardabweichungen).

Geschlecht	FFS vor Narkose	FFS nach Normoventilation	FFS 3 Min. nach Streß	FFS 7 Min nach Streß
Männer	0,52±0,31	0,47±0,27	0,44±0,23	0,52±0,31
Frauen	0,52±0,41	0,47±0,29	0,53±0,25	0,51±0,27
Gesamtpatienten	0,52±0,36	0,47±0,28	0,48±0,25	0,51±0,29

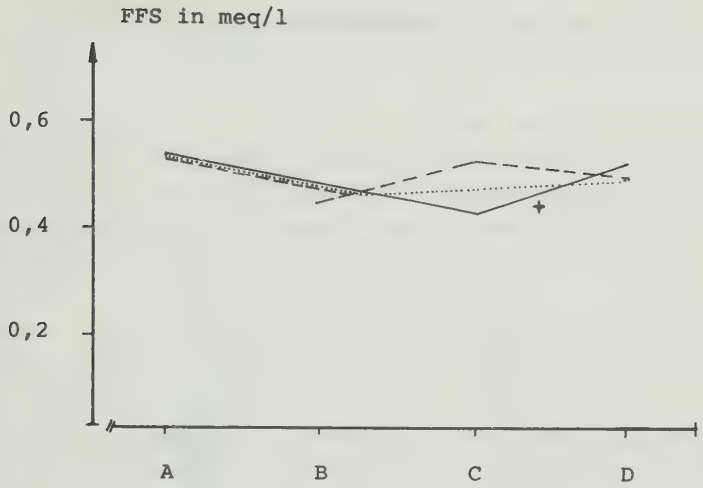

Abbildung 5: FFS im Serum vor, während und nach dem Schmerzreiz bei Männern (durchgezogene Linie), bei Frauen (gestrichelte Linie) und bei den Gesamtpatienten (punktierte Linie). Die FFS-Werte zum Zeitpunkt A und B sind bei beiden Geschlechtern und den Gesamtpatienten identisch (vgl. Tab. 4). Die Zeitpunkte auf der Abszisse stimmen mit Tabelle 3 überein. (+ =signifikante Änderung mit $p \leq 0,05$).

Betrachtet man das Gesamtpatientenkollektiv, also alle 38 Patienten, ohne die Narkosetiefe zu berücksichtigen (vgl. Abb. 5 punktierte Linie), so ergibt sich für die unveresterten Fettsäuren bei der Normoventilation ein leichter Abfall; die Mittelwerte zum Zeitpunkt A und B sind identisch mit denen bei Frauen und bei Männern (vgl. Tab. 4). Vom Zeitpukt der Normoventilation über den Drei- bis zum Siebenminutenwert nach dem Streßreiz bleiben die FFS fast konstant. So läßt sich bei der Beobachtung aller 38 Patienten keine signifikante Änderung mit $p \leq 0,05$ feststellen.

Die Mittelwerte der FFS (± Standardabweichung) für die Gesamtpatienten sind der Tabelle 4 zu entnehmen.

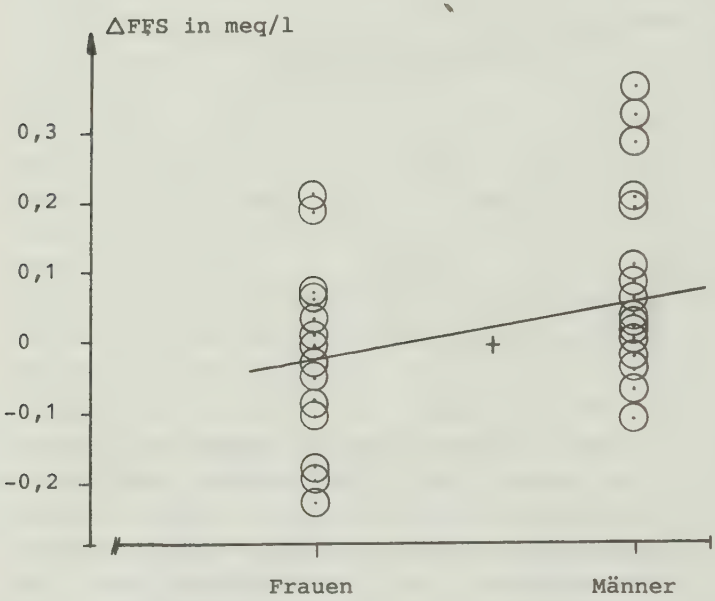

Abbildung 6: Die Änderung des FFS-Gehalts im Serum vom 3- zum 7-Minutenwert nach dem Streßreiz für Männer und Frauen.
Anmerkung: Ein Kreis kann mehrere Patienten symbolisieren (+ = signifikante Änderung mit $p \leq 0,05$).

Die 11 Patienten, bei denen die Hautinzision der Streßreiz war, zeigten gegenüber den 27 Patienten, bei welchen das Einspannen des Kopfes die Streßreaktion auslösen sollte, keine signifikanten Unterschiede im Verhalten der unveresterten Fettsäuren.

3.2 Das Verhalten von Insulin

In allen drei Konzentrationsgruppen war kein signifikanter Unterschied in den Ausgangswerten für Insulin festzustellen. Überhaupt zeigte Insulin keine einzige signifikante Reaktion, weder innerhalb einer MAC-Gruppe noch beim Vergleich der drei Konzentrationsgruppen.

Auffällig ist die geringere Streuung der Insulindifferenzen bei höheren Isoflurankonzentrationen, welche bei der 1,28-MAC-Gruppe am deutlichsten war. Sowohl bei Normoventilation als auch bei der Streßreaktion ist dies zu beobachten. In der 0,90-MAC-Gruppe nimmt die Streubreite der Insulindifferenzen bei der Streßreaktion zu, jedoch sowohl ins Positive wie ins Negative (vgl. Abb. 7, 8 und 9). In der 1,69-MAC-Gruppe beobachtet man bei Normoventilation die größte Streuung, die bei der Streßreaktion abnimmt. Die Differenzen der Insulinwerte zeigen aber wiederum keine Tendenz in eine Richtung; Personen, bei denen Insulin fällt kommen in allen drei MAC-Gruppen fast genauso oft vor wie Personen, bei denen ein Anstieg des Insulins zu verzeichnen ist und das sowohl bei Normoventilation als auch bei der Streßreaktion (vgl. Abb. 7, 8 und 9).

Im Operationsverlauf (vgl. Abb. 10) während der mindestens 10minütigen Normoventilation stellt man ein leichtes Absinken der Insulinwerte innerhalb der drei Isoflurankonzentrationsgruppen fest. In der 0,90- und 1,69-MAC-Gruppe reagiert Insulin nach dem Streßreiz mit einem leichten Anstieg. In der 1,28-MAC-Gruppe fallen die Insulinwerte von Beginn der Operation bis zum Dreiminutenwert nach dem Streßreiz und bleiben im weiteren Verlauf der Streßreaktion annähernd konstant. Die Insulin-Mittelwerte (± Standardabweichung) der drei MAC-Gruppen sind in Tabelle 6 aufgelistet.

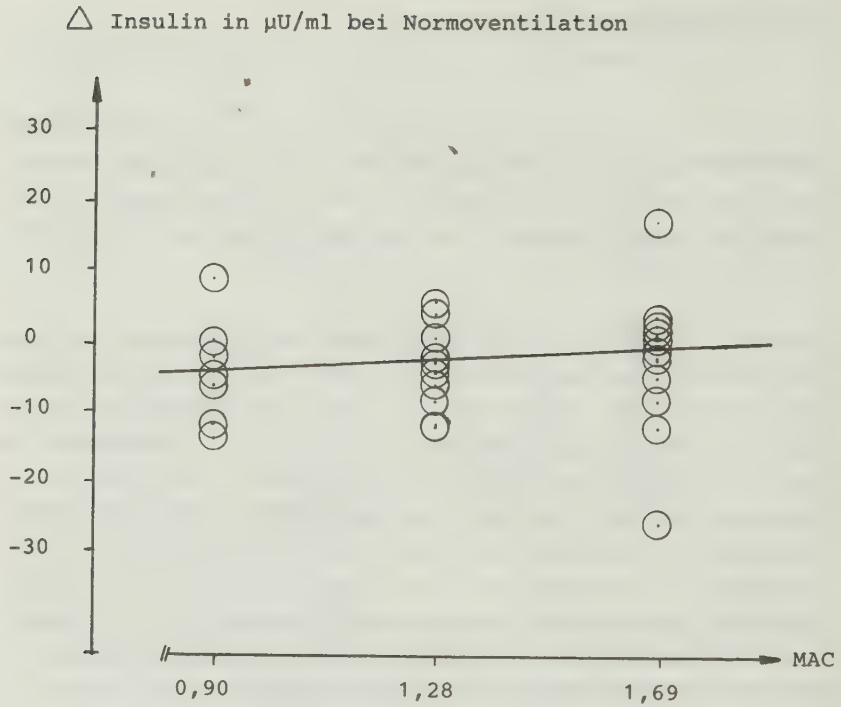

Abbildung 7: Die Änderung des Insulin-Gehalts im Serum von Narkosebeginn bis mindestens zehnminütiger Normoventilation für die einzelnen Patienten im Vergleich zur Isoflurankonzentration.

Anmerkung: Ein Kreis kann mehrere Patienten symbolisieren. Die 0,57-MAC von Stickoxydul sind in den Abszissenwerten nicht enthalten.

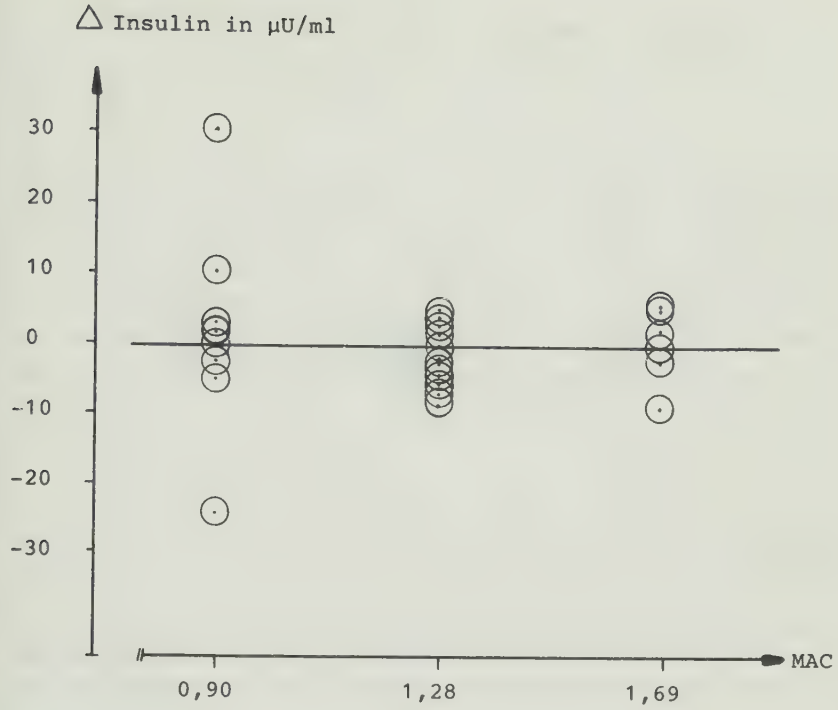

Abbildung 8: Die Änderung des Insulin-Gehalts im Serum vom Zeitpunkt der Normoventilation bis 3 Minuten nach dem Streßreiz für die einzelnen Patienten im Vergleich zur Isoflurankonzentration.

Anmerkung: Ein Kreis kann mehrere Patienten symbolisieren. Die 0,57-MAC von Stickoxydul sind in den Abszissenwerten nicht enthalten.

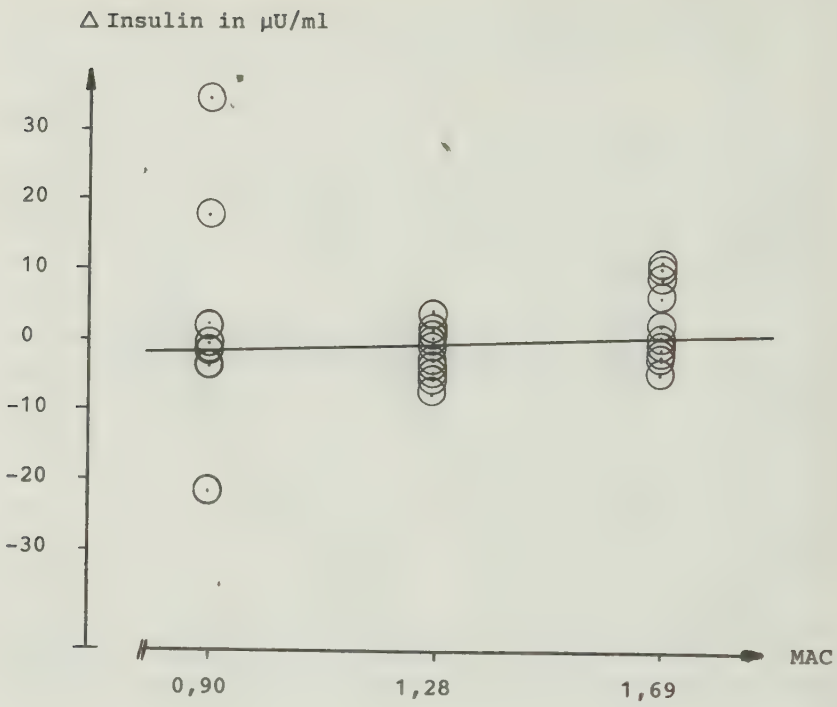

Abbildung 9: Die Änderung des Insulin-Gehalts im Serum vom 3-Minutenwert zum 7-Minutenwert nach dem Streßreiz für die einzelnen Patienten im Vergleich zur Isoflurankonzentration.

Anmerkung: Ein Kreis kann mehrere Patienten symbolisieren. Die 0,57-MAC von Stickoxydul sind in den Abszissenwerten nicht enthalten.

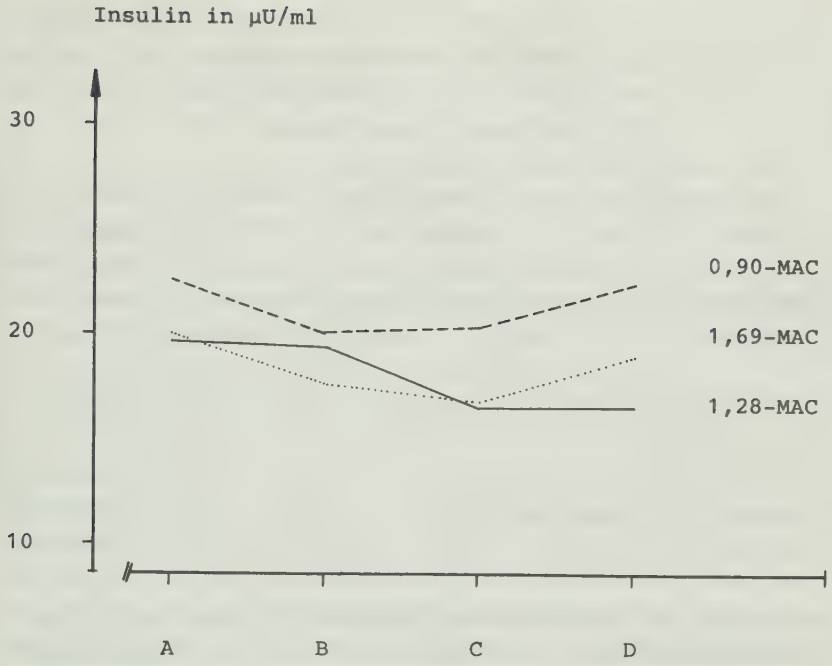

Abbildung 10: Insulin im Serum vor, während und nach dem Schmerzreiz innerhalb der verschiedenen Isoflurankonzentrationsgruppen. Die Zeitpunkte auf der Abszisse stimmen mit Tabelle 2 überein.

Tabelle 6: Die Mittelwerte von Insulin in Milliunits pro Milliliter bei den verschiedenen Isoflurankonzentrationen (mit den entsprechenden Standardabweichungen).

Isofluran ohne 60 % N_2O	Insulin vor Narkose	Insulin nach Normoventilation	Insulin 3 Min. nach Streß	Insulin 7 Min. nach Streß
0,90 MAC	23,8±14,5	19,6±16,0	20,3±15,0	22,3±21,8
1,28 MAC	20,2± 7,6	19,2± 6,7	17,0± 7,4	17,4± 8,4
1,69 MAC	20,5±13,5	17,7±10,7	17,3±10,0	20,4±14,1

Das Verhalten von Insulin bei Frauen im Vergleich zu Männern ohne Berücksichtigung der Narkosetiefe (vgl. Abb. 11) ergab, daß es bei den weiblichen Patienten im Verlauf der Normoventilation stärker sinkt als bei den männlichen Patienten, jedoch nicht signifikant mit $p \leq 0,05$. Auf den Streßreiz reagieren beide Geschlechtergruppen in etwa gleich. In der Männergruppe ist ein etwas stärkerer Anstieg der Insulinwerte vom Drei- zum Siebenminutenwert nach dem Streßreiz zu beobachten. Die Mittelwerte von Insulin während des Narkoseverlaufs sind für die beiden Geschlechtergruppen der Tabelle 7 zu entnehmen.

Die Unterteilung des Patientenkollektivs nach Art des Streßreizes (Kopfeinspannen bei 27 Patienten, Inzision bei 11 Patienten) ergab keine signifikanten Unterschiede im Verhalten von Insulin.

Tabelle 7: Die Mittelwerte von Insulin im Serum in Milliunits pro Milliliter bei den Geschlechtergruppen und dem Gesamtpatientenkollektiv (mit den entsprechenden Standardabweichungen).

Geschlecht	Insulin vor Narkose	Insulin nach Normoventilation	Insulin 3 Min. nach Streß	Insulin 7 Min. nach Streß
Männer	21,3± 9,0	19,6± 8,4	18,3± 8,4	21,0±11,3
Frauen	26,7±25,2	18,1±13,6	17,7±12,7	18,4±17,6
Gesamtpatienten	21,4±11,5	18,9±11,2	18,0±10,6	19,7±14,6

Betrachtet man das Gesamtpatientenkollektiv ohne Berücksichtigung der Narkosetiefe (vgl. Abb 11 punktierte Linie), so zeigt sich bei der Normoventilation ein Abfall des Insulins. Vom Zeitpunkt der Normoventilation bis zum Dreiminutenwert nach dem Streßreiz fällt das Insulin nur noch leicht. Vom Drei- bis zum Siebenminutenwert nach dem Streßreiz steigt dann das Insulin etwas an. Keine dieser Veränderungen ist signifikant mit $p \leq 0,05$.
Die Mittelwerte von Insulin sind für die Gesamtpatienten der Tabelle 7 zu entnehmen.

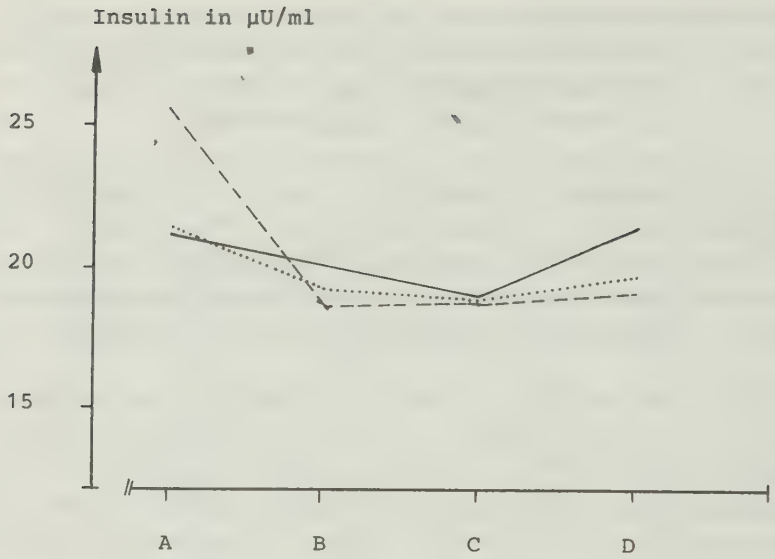

Abbildung 11: Insulin in Serum vor, während und nach dem Schmerzreiz bei Männern (durchgezogene Linie), bei Frauen (gestrichelte Linie) und bei den Gesamtpatienten (punktierte Linie). Die Zeitpunkte auf der Abszisse stimmen mit Tabelle 3 überein.

3.3 Das Verhalten von Glukose

Die drei verschiedenen Isoflurankonzentrationsgruppen unterschieden sich nicht signifikant in ihren Ausgangswerten für Glukose.

Im Operationsverlauf zeigt Glukose folgende Reaktionen (vgl. Abb. 12): -Während der Normoventilation steigt die Serum-Glukose in allen drei MAC-Gruppen. Der stärkste Anstieg ist in der 0,90- und der 1,69-MAC-Gruppe zu verzeichnen, wobei allerdings nur der Anstieg in der höchsten, also der 1,69-MAC-Gruppe signifikant mit $p \leq 0,05$ ist. Vom Zeitpunkt der Normoventilation bis zum Dreiminutenwert nach dem Streßreiz steigt die Serum-Glukose wiederum in allen drei Konzentrationsgruppen, ein signifikanter Anstieg ($p \leq 0,05$) ist aber nur in der 1,28-MAC Gruppe festzustellen. Im weiteren Operationsverlauf steigt Glukose nur noch in der 0,90-MAC- und der 1,28-MAC-Gruppe, sinkt währenddessen auffällig in der 1,69-MAC-Gruppe. Keine dieser Veränderungen vom Drei- zum Siebenminutenwert nach dem Streßreiz ist jedoch signifikant mit $p \leq 0,05$. Die Glukose-Mittelwerte ($\pm$ Standardabweichung) sind in Tabelle 8 aufgelistet.

Tabelle 8: Die Mittelwerte von Glukose in Milligramm pro Milliliter bei den verschiedenen Isoflurankonzentrationen (mit dem entsprechenden Standardabweichungen).

Isofluran 60 % N_2O	Glukose vor Narkose	Glukose nach Normoventilation	Glukose 3 Min. nach Streß	Glukose 7 Min. nach Streß
0,90 MAC	79,8±11,7	90,8±31,8	93,5±27,3	100,4±25,5
1,28 MAC	84,7±22,7	89,9±20,7	92,1±16,1	96,0±22,6
1,69 MAC	77,9±14,4	90,6±25,0	97,7±37,0	95,1±25,3

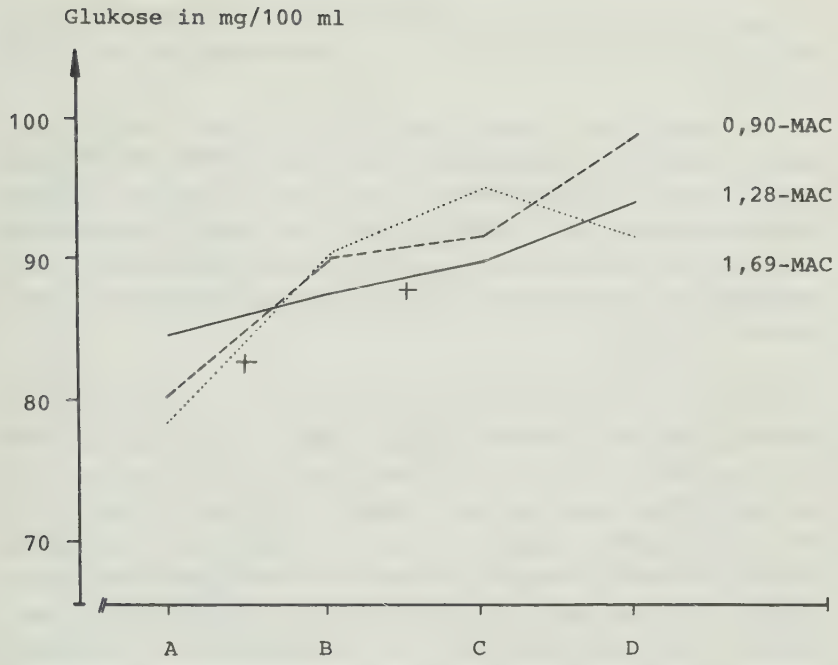

Abbildung 12: Glukose im Serum vor, während und nach der Streßreaktion innerhalb der verschiedenen Isoflurankonzentrationsgruppen. Die Zeitpunkte auf der Abszisse stimmen mit Tabelle 3 überein.
(+ = signifikante Änderung mit $p \leq 0,05$).

Beim Vergleich der drei Konzentrationsgruppen beobachtet man während der Normoventilation (vgl. Abb. 13), daß die Änderung des Glukosegehalts bei den höheren MAC-Gruppen eine geringe Tendenz ins Positive hat. Eine signifikante Änderung ist weder beim Vergleich der 0,90-MAC-Gruppe mit der 1,28-MAC-Gruppe noch beim Vergleich der 1,28-MAC-Gruppe mit der 1,69-MAC-Gruppe festzustellen. Patienten, bei denen

Glukose steigt, kommen in allen drei MAC-Gruppen häufiger vor, als Patienten bei denen die Glukosewerte fallen.

Vom Zeitpunkt der Normoventilation bis drei Minuten nach dem Streßreiz (vgl. Abb. 14) zeigen die Glukosedifferenzen eine leicht fallende Tendenz in Richtung zu den höheren Konzentrationen hin. Auffällig ist die große Streuung der Werte in der 1,69-MAC-Gruppe. Der Vergleich der drei Konzentrationsgruppen ergab jedoch keinen signifikanten Unterschied.

Die Änderung des Glukosegehalts vom Drei- zum Siebenminutenwert nach dem Streßreiz (vgl. Abb. 15) zeigt, daß die Streuung jetzt auch in den beiden niederen Konzentrationsgruppen größer geworden ist. Außerdem gibt es in der 0,90- und der 1,28-MAC-Gruppe deutlich mehr Patienten, bei denen die Glukosewerte steigen, während die negativen Differenzen weniger oft vorkommen. In der 1,69-MAC-Gruppe ist das Verhältnis von Glukoseanstieg zu Glukoseabfall annähernd gleich. Insgesamt zeigt die Änderung des Glukosegehalts eine gering fallende Tendenz bei ansteigenden MAC-Werten. Es sind aber keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der drei MAC-Gruppen festzustellen.

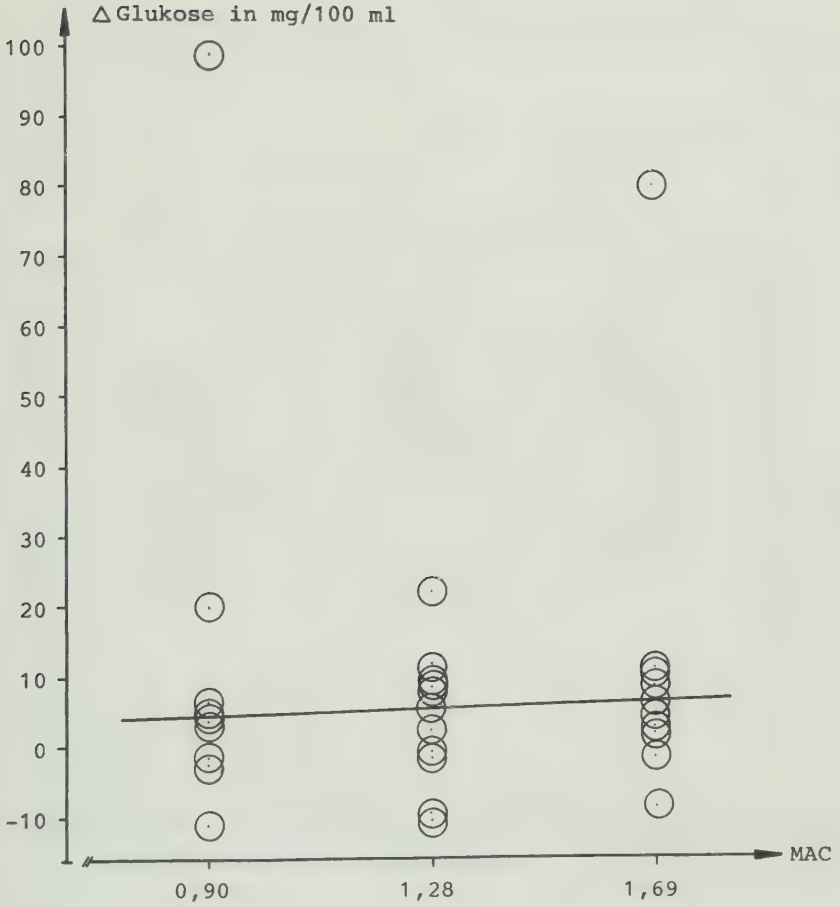

Abbildung 13: Die Änderung des Glukosegehalts im Serum von Narkosebeginn bis mindestens zehnminütiger Normoventilation für die einzelnen Patienten im Vergleich zur Isoflurankonzentration.

Anmerkung: Ein Kreis kann mehrere Patienten symbolisieren. Die 0,57-MAC von Stickoxydul sind in den Abszissenwerten nicht enthalten.

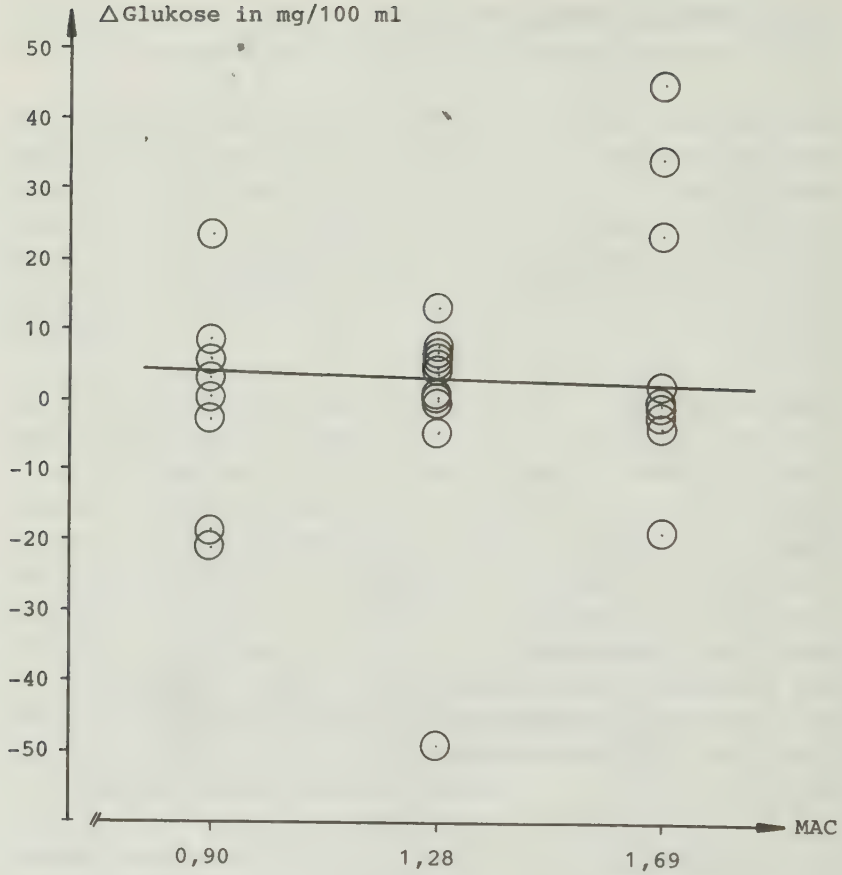

Abbildung 14: Die Änderung des Glukose-Gehalts im Serum vom Zeitpunkt der Normoventilation bis drei Minuten nach dem Streßreiz für die einzelnen Patienten im Vergleich zur Isoflurankonzentration.

Anmerkung: Ein Kreis kann mehrere Patienten symbolisieren. Die 0,57-MAC von Stickoxydul sind in den Abszissenwerten nicht enthalten.

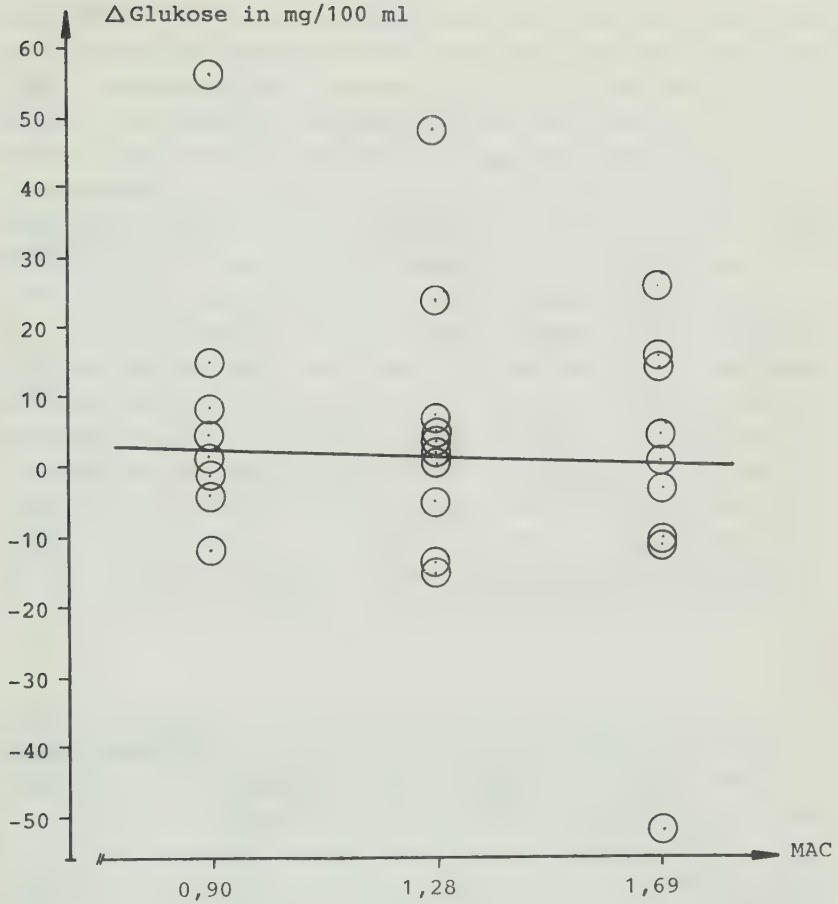

Abbildung 15: Die Änderung des Glukose-Gehalts im Serum vom 3-Minutenwert zum 7-Minutenwert nach dem Streßreiz für die einzelnen Patienten im Vergleich zur Isoflurankonzentration.

Anmerkung: Ein Kreis kann mehrere Patienten symbolisieren. Die 0,57-MAC von Stickoxydul sind in den Abszissenwerten nicht enthalten.

Unterteilt man das Patientenkollektiv nach dem Geschlecht und läßt die Narkosetiefe des einzelnen Patienten außer acht, so ergibt sich für die Serum-Glukose folgendes (vgl. Abb. 16): Während der Normoventilation steigen die Glukosewerte in der Männergruppe signifikant an. Zwar ist in der Frauengruppe auch ein deutlicher Anstieg zu verzeichnen, jedoch nicht signifikant mit $p \leq 0,05$. Vom Zeitpunkt der Normoventilation bis zum Dreiminutenwert nach dem Streßreiz verhält es sich gerade umgekehrt: Bei den weiblichen Patienten ist ein signifikanter Anstieg der Serum-Glukose zu beachten, der Anstieg bei den männlichen Patienten ist diesmal nicht signifikant ($p \leq 0,05$). Vom Drei- zum Siebenminutenwert nach dem Streßreiz steigt bei den Frauen die Glukose noch einmal signifikant an, während bei den Männern die Glukosewerte so gut wie konstant bleiben. Die Mittelwerte für Glukose während des Operationsverlaufs mit den entsprechenden Standardabweichungen sind der Tabelle 9 zu entnehmen.

Tabelle 9: Die Mittelwerte von Glukose im Serum in Milligramm pro Milliliter bei den Geschlechtsgruppen und dem Gesamtpatientenkollektiv (mit den entsprechenden Standardabweichungen).

Isofluran ohne N_2O	Glukose vor Narkose	Glukose nach Normoventilation	Glukose 3 Min. nach Streß	Glukose 7 Min. nach Streß
Männer	80,6±12,4	90,2±20,9	93,6±32,4	93,3±24,0
Frauen	82,0±21,4	90,6±28,7	94,5±18,7	100,8±23,5
Gesamtpatienten	81,3±17,2	90,4±24,8	94,0±26,1	97,0±23,7

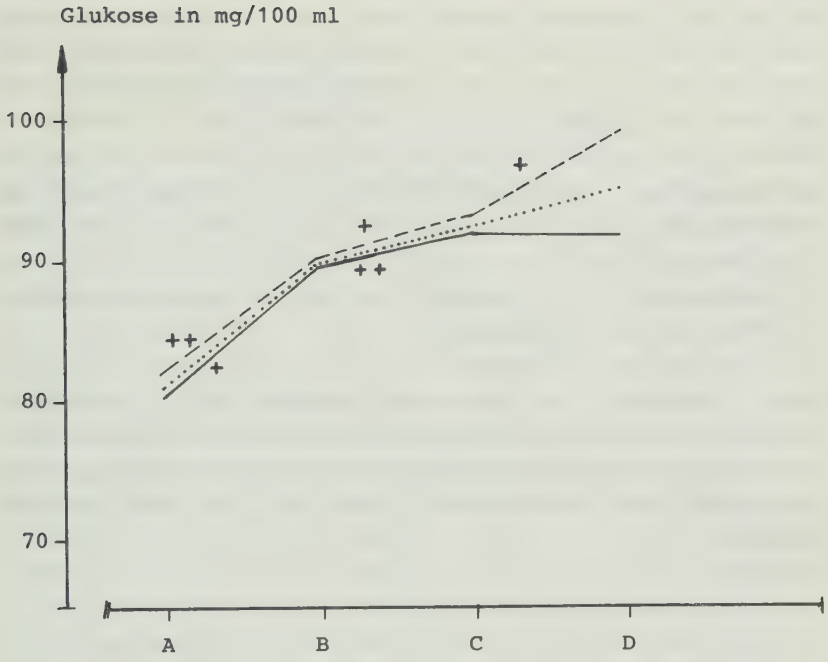

Abbildung 16: Glukose im Serum vor, während und nach dem Schmerzreiz bei Männern (durchgezogene Linie), bei Frauen (gestrichelte Linie) und bei den Gesamtpatienten (punktierte Linie).
Die Zeitpunkte auf der Abszisse stimmen mit Tabelle 3 überein.
(+ = signifikante Änderung mit $p \leq 0{,}05$ bei den Geschlechtergruppen)
(++ = signifikante Änderung mit $p \leq 0{,}05$ bei den Gesamtpatienten).

Werden die Gesamtpatienten, also alle 38 Patienten, ohne Berücksichtigung der Narkosetiefe betrachtet (vgl. Abb. 16), so ergibt sich für die Glukoseveränderungen folgendes: Während der Normoventilation und weiter bis zum Dreiminutenwert nach dem Streßreiz steigen die Glukosewerte beidesmal signifikant an ($p \leq 0,05$). Der Anstieg vom Drei- zum Siebenminutenwert nach dem Streßreiz ist dann nicht mehr signifikant.
Die Mittelwerte von Glukose bei den Gesamtpatienten sind der Tabelle 9 zu entnehmen.

Die 11 Patienten, bei denen die Hautinzision den Streßreiz darstellte, zeigten gegenüber den 27 Patienten, bei welchen das Einspannen des Kopfes der Streßauslöser war, keine signifikanten Unterschiede (mit $p \leq 0,05$) im Verhalten von Glukose.

4. Diskussion

4.1 Diskussion der Methodik

Bei der Untersuchung von Streßreduktion unter Inhalationsnarkose ist vor allem das Messen von Adrenalin und Noradrenalin üblich, meist in Verbindung mit Kreislaufparametern. Da es viele methodische Schwierigkeiten bei der Bestimmung und Auswertung von Katecholaminen gibt (ELIASSON 1984), entschieden wir uns die indirekten Streßparameter freie Fettsäuren (FFS), Glukose und Insulin zu bestimmen. Dabei sind die unveresterten Fettsäuren zweifelsohne der wichtigste Streßparameter gewesen, nicht zuletzt wegen ihres schnellen Anstiegs und ebenso schnellen Abfalls: Die Halbwertszeit von freien Fettsäuren liegt bei ca. 3-4 Minuten (CARLSON et al. 1965, FEHLIG et al. 1981 und UNDEUTSCH 1974). Diese kurze Halbwertszeit ist von Vorteil, weil der Parameter deshalb prompt auf Reize reagiert. Einen Nachteil hat die kurze Halbwertszeit jedoch auch, da nicht ausgeschlossen werden kann, ob nach dem gewählten Streßreiz (bei uns die Hautinzision bzw. das Einspannen des Kopfes) perioperativ noch andere Stressoren den Patienten beeinflussen. Außerdem setzt die geringe Halbwertszeit einen präzise standardisierten Zeitplan für die Entnahme der Blutproben voraus.

Des weiteren sind die freien Fettsäuren von klinischer Bedeutung, da ein hoher FFS-Spiegel die kardialen Funktionen hemmt (OLIVER et al. 1968). Beispielsweise fanden HENDERSON et al. (1970) bei Rattenversuchen, daß die unveresterten Fettsäuren die Myokardkontraktilität herabsetzen. Auch KURIEN und OLIVER (1970) stellten fest, daß bei erhöhtem FFS-Spiegel vermehrt Arrhythmien auftraten.

Folglich ist die Kenntnis vom FFS-Serumspiegel während einer Narkose durchaus bedeutsam, zumal niedrige FFS-Werte

eine mögliche Schutzfunktion für das Herz der Patienten haben können. Bei einer Narkose kann sich die beschriebene negative Wirkung auf das Herz noch summieren, da Isofluran, wie andere Inhalationsanästhetika auch, die Myokardkontraktilität selbst auch vermindert (EGER 1981).

Es ist allgemein bekannt, daß unter Streß die freien Fettsäuren sowie die Katecholamine ansteigen. Außerdem stellen die Katecholamine selbst potente lipolytische Stoffe dar. (CRYER 1980 und BRÜCK 1980). Dabei soll vor allem Adrenalin für den FFS-Anstieg und die Blutzuckererhöhung verantwortlich sein (WESTERMANN 1965, BRÜCK 1980, SIEGENTHALER und VETTER 1982). Nach SHERWIN und SACCA (1984) verursacht Adrenalin ein sofortiges Ansteigen von Blutglukose, unserem zweiten Streßparameter.

Adrenalin und Noradrenalin gelten als zuverlässige Indikatoren von chirurgischem Trauma und physiologischer Streßantwort (OYAMA 1973 und SELYE 1976). Wie alle Alphasympathomimetika hemmen beide Katecholamine die Insulinfreisetzung auf Glukose (WELLHÖNER 1982, SCHLIERF und KAHLKE 1982). Deshalb wollten wir das Verhalten von Insulin während der Isoflurannarkose und des Streßreizes zusätzlich beobachten.

Um die endokrin-metabolischen Veränderungen und deren klinische Relevanz besser zu deuten, ist die gleichzeitige Beurteilung des Kreislaufverhaltens der Patienten von Vorteil. Leider konnten in der vorliegenden Arbeit die Kreislaufparameter nicht mitbestimmt werden.

Allen Patienten wurde vor der Narkoseeinleitung ein arterieller Dauerzugang gelegt, damit kein unnötiger Streßreiz während des Versuchablaufes induziert wurde. Nach ELIASSON (1984) zieht nämlich jede Gefäßpunktion einen Anstieg der Katecholamine nach sich, was somit auch unsere indirekten Streßparameter verfälscht hätte.

Da zwei verschiedene Streßfaktoren zur Anwendung kamen, zum einen das Einspannen des Kopfes mit der Mayfeldklemme, zum anderen die Hautinzision, erschien es angebracht, die Streßantwort auch in Abhängigkeit vom jeweiligen Streßreiz zu untersuchen. Nach dem subjektiven Eindruck des Autors war das Kopfeinspannen der durchaus stärkere Reiz. Darum vermuteten wir, daß der stärkere Reiz auch eine stärkere oder andere Reaktion hervorrufen könnte.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Die Reaktion der freien (unveresterten) Fettsäuren (FFS) unter Berücksichtigung der Narkosetiefe

Bei der Beobachtung der freien Fettsäuren während des Operationsverlaufs, ohne Aufteilung des Patientenkollektivs in Isoflurankonzentrationsgruppen, ergaben sich keine signifikanten Veränderungen. Dagegen zeigte sich bei Unterteilung in die drei Konzentrationsgruppen ein unterschiedliches Verhalten der freien Fettsäuren. In der höchsten, der 1,69-MAC-Gruppe, gab es während der mindestens zehnminütigen Normoventilation einen signifikanten Abfall. Dies könnte die Vermutung nahelegen, daß nur tiefe Isoflurannarkose die FFS-Freisetzung unterdrücken kann. Da jedoch auch in der niedrigsten, der 0,90-MAC-Gruppe, die freien Fettsäuren bei Normoventilation auffällig sinken und in der 1,28-MAC-Gruppe konstant bleiben, ist es wohl nicht so sehr eine Konzentrationsfrage, sondern eher eine Eigenschaft von Isofluran, zumindest einen FFS-Anstieg zu unterdrücken. Drei Minuten nach dem Streßreiz haben sich die freien Fettsäuren kaum verändert. Vom Drei- zum Siebenminutenwert nach dem Streßreiz ist ein signifikanter FFS-Anstieg in der 1,69-MAC-Gruppe festzustellen. In den beiden anderen MAC-Gruppen ändern sich die freien Fettsäuren nur geringfügig. Es ist

schwer erklärbar, warum gerade die größte Narkosetiefe einen Anstieg des gemessenen Streßparameters zur Folge hat. Dies würde bedeuten, daß auch hohe Isoflurankonzentrationen einen FFS-Anstieg auf chirurgischen Streß nicht verhindern können. Da in den beiden niedereren Konzentrationsgruppen keine signifikante Änderung nach dem Streßreiz erfolgt, kann keine allgemein gültige Folgerung aus diesem Ergebnis gezogen werden.

Vergleicht man die drei Konzentrationsgruppen miteinander, so zeigt sich bei der Normoventilation, daß bei tieferer Narkose die freien Fettsäuren stärker abfallen als bei oberflächlicher Narkose. Es war jedoch beim Vergleich der drei MAC-Gruppen kein signifikanter Unterschied nachweisbar. In der 1,69-MAC-Gruppe fällt auf, daß die Streuung der FFS-Differenzen kleiner ist als in den beiden anderen Konzentrationsgruppen. Für den Patienten könnte das bedeuten, daß höhere Isoflurankonzentrationen die freien Fettsäuren nicht nur senken, sondern sie auch auf einem konstanteren Niveau halten können. Diese Eigenschaft des Isofluran wird während des chirurgischen Streßreizes nicht mehr gefunden, die Streuung der FFS-Differenzen ist in allen Konzentrationsgruppen annähernd gleich groß. Während des chirurgischen Streßreizes haben also höhere Isoflurankonzentrationen keinen günstigeren Effekt im Verhalten der freien Fettsäuren als geringere Konzentrationen. Die Änderungen der unveresterten Fettsäuren bewegen sich fast immer innerhalb der Normgrenzen des Stoffwechselgesunden, deshalb dürfte es auch keine große klinische Wirkung auf den einzelnen Patienten nach sich ziehen. Anhand des Verhaltens der freien Fettsäuren kann nach unseren Ergebnissen vermutet werden, daß Isofluran eine FFS-Senkung induziert; ob die Reaktion auf chirurgischen Streß gedämpft wird, kann nicht mit Sicherheit belegt werden.

Da die Katecholamine mit dem Verhalten der freien Fettsäuren eng korrelieren, ist ein Vergleich mit Studien,

welche Adrenalin und Noradrenalin unter Isoflurannarkose untersucht haben, durchaus sinnvoll. Hier liegen jedoch teilweise gegensätzliche Befunde vor. In den Arbeiten von BYLES et al. (1971 a) und PERRY et al. (1974) wurden bei der Isoflurannarkose an Hunden keine Änderungen von Adrenalin und Noradrenalin gefunden. BYLES et al. (1971 b) untersuchten auch die freien Fettsäuren bei allerdings sehr langer Isoflurannarkose und stellte dabei eine Anstiegstendenz fest. Dies würde mit dem Ergebnis von DOBKIN et al. (1971 a, 1972) und CROMWELL et al. (1971 a) besser übereinstimmen, da in diesen Studien die Gesamtkatecholamine beim Menschen zu steigen scheinen, vornehmlich in der Noradrenalinfraktion. In einer neueren Arbeit beobachteten BALASARASWATHI et al. (1982) an einem koronarchirurgischen Patientenkollektiv signifikante Anstiege von Adrenalin, jedoch Abfälle von Noradrenalin. Die genannten Arbeiten würden damit unserem Ergebnis, einer leichten Senkung der freien Fettsäuren, widersprechen. METZLER et al. (1984) fanden unter Isoflurannarkose (1,0-1,5 Vol. % inspiratorisch) bei kardiochirurgischen Patienten einen signifikanten Anstieg von Adrenalin nach der Einleitung. Zum Zeitpunkt des Hautschnitts ging die Adrenalinkonzentration wieder zurück. Noradrenalin zeigte keine signifikanten Änderungen. GELMAN et al. (1984) beobachteten bei Narkosen mit 1,0- bis 1,5-MAC Isofluran keine Katecholaminanstiege während und nach der Narkose. Nur bei 0,65-MAC Isofluran kamen postoperative Katecholaminerhöhungen vor. SICKING et al. (1984) stellten dagegen einen signifikanten Abfall der Adrenalinkonzentration 15 Minuten nach Anästhesiebeginn fest (bei Isoflurannarkose von 1,0 bis 3,5 Vol. % inspiratorisch). Mit dem Operationsbeginn stieg der Adrenalinspiegel signifikant über den Ausgangswert an. Der Noradrenalinspiegel stieg mit der Narkose und während der Operation stetig an. Damit stimmt die Arbeit von SICKING et al. (1984) am besten mit unserem Ergebnis bei 1,69-MAC Isofluran überein.

Es sind jedoch nur die Normoventilationswerte miteinander

vergleichbar, da die intraoperativ gemessenen Parameter zeitlich viel weiter auseinanderliegen.

Eine andere Art von Studien vergleicht festgelegte Streßparameter bei verschiedenen Narkoseformen. THEYE et al. (1974) narkotisierten Hunde mit 1,0-MAC Isofluran oder Cyclopropan, setzten die Versuchstiere dann dem Streß einer progressiven Hämorrhagie aus und bestimmten dabei die Katecholaminspiegel. Isofluran verursacht im Vergleich zu Cyclopropan niederere Katecholaminanstiege, woraus hypothetisch gefolgert wird, daß Isofluran die sympathische Reaktion auf den Blutverlust besser abschwächt. JÄRNBERG et al. (1982) vergleichen die Narkose mit 1,5-MAC Isofluran mit der üblichen Neuroleptanästhesie (NLA) bei 12 Cholezystektomiepatienten. Bei Ausübung von Streßreizen wie Intubation, Hautschnitt und anderen chirurgischen Manipulationen stieg die Adrenalinkonzentration bei NLA-Patienten auf vier- bis sechsfach höhere Werte an als bei Isofluranpatienten. Die FFS-Werte zeigten ebenfalls einen signifikanten Anstieg. Somit konnte gefolgert werden, daß 1,5-MAC Isofluran die adrenerge Antwort auf chirurgischen Streß besser blockiert als Neuroleptanästhesie. Auch NORLANDER et al. (1984) untersuchten Cholezystektomiepatienten während des Operationsverlaufs bei verschiedenen Streßmanipulationen unter 1,5-MAC Isofluran im Vergleich zur NLA. In dem Zeitraum, der mit unserer Normoventilation vergleichbar ist, änderten sich die Katecholamine bei Isoflurannarkose kaum, die freien Fettsäuren stiegen leicht. Eine Minute nach der Hautinzision hatte sich Adrenalin kaum verändert, Noradrenalin stieg etwas, und die freien Fettsäuren nahmen ab. Auf weitere intraoperative Streßreize reagierten diese Parameter in ähnlicher Weise wie auf die Hautinzision. Signifikante Unterschiede ergaben sich beim Vergleich mit der Neuroleptanästhesie, bei welcher die Katecholamine unter Streßbedingungen wesentlich höhere Ausschläge zeigten. Die freien Fettsäuren hatten beim Vergleich beider Narkosefor-

men unter 1,5-MAC Isofluran signifikent niederere Werte bei chirurgischem Streß. Alle diese Untersuchungen demonstieren, daß Isofluran die Reaktion auf chirurgischen Streß blockieren kann. Aufgrund des Verhaltens der freien Fettsäuren konnte dies in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden.

4.2.2 Die geschlechtsspezifische Reaktion der freien (unveresterten) Fettsäuren (FFS)

Wenn man die freien Fettsäuren ohne Berücksichtigung der Narkosetiefe bei Frauen und Männern getrennt beobachtet, so stellt man als Hauptbefund einen signifikanten Anstieg vom Drei- zum Siebenminutenwert nach dem Streßreiz fest. Außerdem steigen die FFS-Werte im gleichen Zeitraum bei den Männern signifikant höher an als bei den Frauen.

Vielleicht ist dieses Ergebnis nur eine Zeitfrage, da die FFS-Werte in der Frauengruppe schon 3 Minuten nach dem Streßreiz angestiegen sind, jedoch nicht signifikant. Ob Frauen und Männer grundsätzlich unterschiedlich im Verhalten der freien Fettsäuren bei chirurgischem Streß unter Isoflurannarkose reagieren, darf bezweifelt werden. Vergleichbare Untersuchungen aus der zur Verfügung stehenden Literatur sind nicht bekannt.

4.2.3 Die Reaktion von Insulin und Glukose unter Berücksichtigung der Narkosetiefe.

Beim Gesamtpatientenkollektiv steigt Glukose fast kontinuierlich an, während der Normoventilation und weiter bis zum

Dreiminutenwert nach dem Streßreiz jeweils signifikant. Bei Insulin ergaben sich keine wesentlichen Veränderungen. Aufgeteilt nach Konzentrationsgruppen zeigt Glukose während des Operationsverlaufs in der 1,69-MAC-Gruppe einen signifikanten Anstieg bei der Normoventilation. Im gleichen Zeitraum sind bei den Insulinwerten keine signifikanten Änderungen zu beobachten, Insulin sinkt sogar leicht. Vom Zeitpunkt der Normoventilation bis zum Dreiminutenwert nach dem Streßreiz steigt Glukose in der 1,28-MAC-Gruppe signifikant, während die Insulinwerte wiederum leicht abfallen. Vom Drei- zum Siebenminutenwert nach dem Streßreiz zeigt keiner der beiden Parameter eine signifikante Reaktion mehr, weshalb der plötzliche Abfall von Glukose in der 1,69-MAC-Gruppe nicht sehr ins Gewicht fällt.

Bei ansteigenden Isoflurankonzentrationen resultiert eine geringere Streuung der Insulindifferenzen, am deutlichsten während des Streßreizes. Insulin variiert bei höheren Konzentrationen also weniger. Dies bedeutet, daß Isofluran die Insulinfreisetzung auf einem konstanten Niveau halten kann, auch wenn Glukose steigt.

Unsere Ergebnisse stimmen mit BYLES et al. (1971 a; 1971 b) und DOBKIN et al. (1976) überein, die bei Hundeversuchen einen Anstieg von Blutzucker unter Isoflurannarkose feststellten, während das Insulin sich kaum veränderte. OYAMA et al. (1975) und STEVENS et al. (1973) kamen beim Menschen zu praktisch dem gleichen Ergebnis. HOMI et al. (1972) untersuchten die Blutglukose bei 100 Patienten unter Isoflurannarkose und stellten eine Blutzuckererhöhung um 10-30 % in der postoperativen Phase fest. Dies kann insofern mit unserem Ergebnis verglichen werden, als man annehmen kann, daß der anhaltende Glukoseanstieg während der Operation postoperativ auch noch vorhanden ist.

Vergleichbare Untersuchungen mit den Inhalationsnarkotika Halothan und Enfluran ergaben ähnliche Ergebnisse im Ver-

halten von Insulin und Glukose. CAMU (1976) fand bei Enflurannarkose an Hunden eine durch Enfluran induzierte Glukoseintoleranz mit milder Hyperglykämie durch Abfall der basalen Insulinsekretion. AAERIMAA et al. (1978) stellten fest, daß Halothan keinen Effekt auf Insulin hat. Nach HEAHT et al. (1977), GINGERICH et al. (1980) und HALTER und PFLUG (1980) steigt bei Halothannarkose während und kurz nach der Einleitung der Glukoseumsatz stark an, die glukoseinduzierte Insulinsekretion wird unterdrückt. Die schwache Insulinantwort während chirurgischem Streß könnte nach HALTER und PFLUG (1980) zwei Ursachen haben: Erstens ein direkter Effekt des Anästhetikums sein oder zweitens durch eine schmerzverursachte adrenomedulläre Stimulation hervorgerufen werden. Diese Erklärung kann auch für die Isoflurannarkose herangezogen werden.

Das Verhalten von Insulin und Glukose läßt keine sicheren Rückschlüsse auf die Streßreduktion während der Narkose zu. Ein Hinweis für die Streßreduktion ist, daß höhere Isofluran-konzentrationen tendenziell geringere Blutzuckeranstiege ergeben, signifikante Anstiege zwischen den einzelnen MAC-Gruppen sind allerdings nicht vorhanden. Für eine Streßreduktion sprechen auch die Arbeiten von JÄRNBERGER et al. (1982) und NORLANDER et al. (1984), in denen Isoflurannarkose mit Neuroleptanästhesie (NLA) unter chirurgischen Streßbedingungen verglichen wird. Dabei wiesen NLA-Patienten signifikant höhere Glukose- und niederere Insulinwerte auf als Patienten unter Isoflurannarkose. Wenn man Glukose als Streßparameter ansieht, kann damit zumindest eine positive streßreduzierende Wirkung von Isofluran im Vergleich zur NLA gefolgert werden.

4.2.4 Die geschlechtsspezifische Reaktion von Insulin und Glukose

Während bei den Männern die Glukosewerte bei der Normoventilation signifikant ansteigen, ist ein signifikanter Anstieg in der Frauengruppe erst beim Streßreiz zu beobachten. Die Insulin- und Glukosewerte verhalten sich immer gleichsinnig bei beiden Geschlechtern, das heißt gegensätzliches Verhalten, sei es nun Anstieg oder Abfall, kommt nicht vor. Daher kann vermutet werden, daß es keine geschlechtsspezifischen Unterschiede im Verhalten von Insulin und Glukose während des chirurgischen Streßreizes unter Isoflurannarkose gibt.

4.2.5 Die Reaktion der Streßparameter nach der Art des Streßreizes

Es war erwartet worden, daß der subjektiv stärkere Streßreiz, nämlich das Einspannen des Kopfes mit der Mayfeldklemme, auch die endokrin-metabolisch stärkere Reizantwort hervorruft. Der Vergleich zwischen der Hautinzision und dem Einspannen des Kopfes ergab jedoch keine signifikanten Unterschiede, weder im Verhalten der freien Fettsäuren noch bei Insulin oder Glukose. Da in der vorliegenden Arbeit die Bestimmung der Streßparameter bis zur siebten Minute nach Ausübung des jeweiligen Streßreizes beendet war, kann der dem Reiz folgende operative Streß nicht sehr ins Gewicht fallen, um den gemessenen Streßreiz gravierend zu verfälschen. Darum darf aus diesem Ergebnis geschlossen werden, daß die Art des auf den Patienten einwirkenden Streßreizes keine Relevanz für die Stärke der endokrin-metabolischen Streßantwort hat.

4.2.6 Die Streßreduktion als Dosis-Antwortbeziehung im Vergleich zu anderen Narkosemitteln

Die Arbeit von ROIZEN et al. (1981), in der das Unterdrükken der adrenergen Streßantwort bei Enfluran-, Morphin- und Halothannarkose bestimmt und sogar quantifiziert wird, läßt sich gut mit unseren Untersuchungen bei Isoflurannarkose vergleichen, weil die einzelnen Anästhetika auch konzentrationsabhängig untersucht wurden. ROIZEN et al. (1981) fanden bei Morphin und Halothannarkose eine signifikante Korrelation zwischen den gemessenen Kreislaufparametern (Herzfrequenz, Blutdruck und das Produkt aus Puls mal Blutdruck) und dem Noradrenalinverhalten zum Zeitpunkt der Inzision, also beim Streßreiz. Bei steigenden Halothan- bzw. Morphinkonzentrationen nahm die kardiovaskuläre Antwort auf die Inzision hin ab. Für Enfluran, einem Strukturisomer des Isofluran, war das nicht der Fall. Weiterhin konnten ROIZEN et al. die Anästhetikakonzentration für das Blockieren der adrenergen Streßantwort (MAC-BAR = Dose for blocking adrenergic response) berechnen.

Bei unseren Untersuchungen konnten wir ein ähnliches Verhalten bei Isofluran nicht feststellen. Bei ansteigenden Isoflurankonzentrationen nahmen die gemessenen Streßparameter nicht signifikant ab. Wahrscheinlich liegt dies auch an den ausgewählten indirekten Streßparametern selbst. Das Verhalten von Glukose läßt vermuten, daß auch für Isofluran ein MAC-BAR existiert, da bei steigenden MAC-Gruppen Glukose tendenziell fällt. Dies sollte in weiteren klinischen Studien durch geeignete endokrine Streßparameter in Verbindung mit dem Kreislaufverhalten der Patienten überprüft werden, um den Patienten besser vor Schmerzreiz mit all seinen Folgen schützen zu können.

Daß Inhalationsnarkose vor Schmerzreiz abschirmt, wurde von ROIZEN et al. hinreichend belegt. Auch für das Isofluran ist ein solcher Effekt anzunehmen. Anhand der hier untersuchten indirekten Streßparameter läßt sich allerdings ein MAC-BAR Wert nicht extrapolieren.

5. Zusammenfassung

Bei 38 Patienten, die sich neuro- oder kieferchirurgischen Eingriffen unterziehen mußten, untersuchten wir die Streßreaktion unter Isoflurannarkose. Dazu bestimmten wir die indirekten Streßparameter freie Fettsäuren, Glukose und Insulin bei drei verschiedenen Isoflurankonzentrationen: Bei 0,90-MAC, 1,28-MAC und 1,69-MAC. Da zwei verschiedene Streßfaktoren zur Anwendung kamen, nämlich die Hautinzision oder das Einspannen des Kopfes mit der Mayfeldklemme, untersuchten wir die Streßreaktion auch in Abhängigkeit vom jeweiligen Streßreiz. Weiterhin bestimmten wir die erwähnten indirekten Streßparameter unabhängig von der Isoflurankonzentration unter Aufteilung des Patientenkollektivs nach dem Geschlecht. Dabei kamen wir zu folgenden Ereignissen:

1. Bei höheren Insoflurankonzentrationen werden die freien Fettsäuren nicht stärker gesenkt als bei geringeren.
2. Blutglukose steigt an, während sich die Insulinwerte kaum verändern.
3. Vom Drei- zum Siebenminutenwert nach dem Streßreiz steigen die freien Fettsäuren bei Männern signifikant höher an als bei den Frauen. Sonst zeigte die geschlechtsspezifische Untersuchung keine signifikanten Unterschiede.
4. Die beiden verschiedenen Streßreize rufen keine unterschiedliche Streßantwort hervor.

Die Dämpfung der Streßreaktion anhand der indirekten Streßparameter freie Fettsäuren, Insulin und Glukose konnte somit nicht eindeutig nachgewiesen werden. Ein MAC-BAR läßt sich mit den hier untersuchten indirekten Streßparametern nicht extrapolieren.

6. Literaturverzeichnis

1) AAERIMAA M.; SYVAELAHTI E.; OVASKA J:
Does adrenergic activity suppress insulin secretion during surgery? A clinical experiment with halothane anesthesia.
Ann. Surg. 187 (1), 68-72 (1978)

2) BALASARASWATHI K.; GLISSON S. N.; EL-ETR A. A.; MUMMANNENI N.: Haemodynamic and catecholamine response to isoflurane anesthesia in patients undergoing coronary artery surgery.
Can. Anaesth. Soc. J. 29, 533 (1982)

3) BRÜCK K.: Funktionen des endokrinen Systems.
In: Schmidt R. F. und Thews G.: Physiologie des Menschen, 719-751, 20. Auflage, Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1980)

4) BYLES P. H.; DOBKIN A. B.; FERGUSON J. H.; LEVY A. A.:
Forane (compound 469): cross-over comparison with enflurane (Ethrane), halothane, and methoxyflurane in dogs.
Can. Anaesth. Soc. J. 18, 376 (1971 a)

5) BYLES P. H.; DOBKIN A. B.; FERGUSON J. H.; LEVY A. A.:
Forane (compound 469): 2. Biochemical effects of repeated administration to animals, response to bleeding, and compatibility with epinephrine.
Can. Anaesth. Soc. J. 18, 387 (1971 b)

6) CAMU F.: Impaired early insulin response to glycemic stimulus during enflurane anesthesia in dogs.
Acta Anaesthesiol. Belg. 27 suppl., 267-271 (1976)

7) CARLSON L. A.; BOBERG J.; HÖGSTEDT B.: Some physiological and clinical implications of lipid moblisation.
In: Handbook of physiology, Ed. A. E. Renold, G. F. Cahill jr. Waverly, Baltimore (1965)

8) CROMWELL T. H.; EGER E. I.(II); STEVENS W. C.; DOLAN W. M.: Forane uptake, excretion and blood solubility in man.
Anaesth. 35, 401 (1971 a)

9) CRYER PH. E.: Physiology and pathophysiology of the human sympathoadrenal neuroendocrine system.
N. Engl. J. Med. 21, 436-438 (1980)

10) DOBKIN A. B.; BYLES P. H.; AFRICA B. F.; LEVY A. A.: Enflurane (Ethrane) and isoflurane (Forane): a comparison with nine general anaeshetics administered with passive hyperventilation.
Can. Anaesth. Soc. J. 23, 505-517 (1976)

11) DOBKIN A. B.; BYLES P. H.; GHANOONI S.; VALBUENA D. A.: Clinical and laboratory evaluation of a new inhalation anaesthetic: Forane (compound 469) CHF_2--O--$CHCLCF_3$.
Can. Anaesth. Soc. J. 18, 264 (1971 a)

12) DOBKIN A. B.; BYLES P. H.; ARANDIA H. Y.; GHANOONI S.; NISHIOKA K.; LEVY A. A.: Comparative metabolic responses to halogenated anaesthetics.
Acta anaesth. scand. 16, 69 (1972)

13) EGER E. I. (II): Isoflurane: a review.
Anesthesiology 55, 559 - 576 (1981)

14) ELIASSON K.: Stress and catecholamines
Acta Med. Scand. 215, 197-204 (1984)

15) FEHLIG PH.; BAXTER J. D.; BROADUS A. E.;FROHMAN L. A.: Endocrinology and Metabolism
McGraw-Hill Book Company (1981)

16) GELMAN S.; RIVAS J. E.; ERDEMIR H.; OPARIL S.; PROCTOR J.; MACKRELL T.; SMITH L.: Hormonal and haemodynamic responses to upper abdominal surgery during isoflurane and balanced anaesthesia.
Can Anaesth. Soc. J. 31 (5), 509-516 (1984)

17) GINGERICH R.; WRIGHT P. H.; PARADISE R. R.: Effects of halothane on glucose-stimulated insulin secretion and glucose oxidation in isolated rat pancreatic islets.
Anesthesiology 53 (3), 219-222 (1980)

18) HALTER J.B.; PFLUG A. E.: Effects of anesthesia and surgical stress on insulin secretion in man.
Metabolism 29 (11 Suppl. 1), 1124-1127 (1980 a)

19) HALTER J. B.; PFLUG A. E.: Relationship of impaired insulin secretion during surgical stress to anesthesia and catecholamine release.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 51 (5), 1093-1098 (1980 b)

20) HEATH D. F.; FRAYN K. N.; ROSE J. G.: Glucose turnover in the post-absorptive rat and the effects of halothane anaesthesia.
Biochem. J. 162 (3), 653-657 (1977)

21) HENDERSON A. H.; MOST A. S.; PARMLEY W. W.; GORLIN R.; SONNENBLICK E. H.: Depression of myocardial contractility in rats by free fatty acids during hypoxia.
Circ. Res. 26, 439 (1970)

22) HOMI F.; KONCHIGERI H. N.; ECKENHOFF J. E.; LINDE H. W.: A new anesthetic agent -- Forane R: preliminary observations in man.
Anesth. Analg. 51 (3), 439-447 (1972)

23) JÄRNBERG P. O; EFENDIC S.; HAMBERGER B.: Hormonal and metabolic changes during neurolept and isoflurane anesthesia.
Anesthesiology 57 (3), A247 (1982)

24) KEHLET H.: Stress free anaesthesia and surgery.
Acta anaesth. scand. 23, 503-504 (1979)

25) KEYS T. E.: Die Geschichte der chirurgischen Anästhesie.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Bd. 23, Springer, Berlin (1968)

26) KURIEN V. A.; OLIVER M. F.: A metabolic course for arrhythmias during acute myocardial hypoxia.
Lancet 1, 813 (1970)

27) METZLER H.; LIST W. F.; HIOTAKIS K.; SADJAK A.; GOMBOTZ H.: Katecholaminveränderungen bei kardiochirurgischen Patienten unter Isoflurane.
In: Peter K.: Symposium Isofluran, 76-86
Excerpta Medica, Amsterdam-Geneva-Hong Kong-Oxford-Princeton-Tokyo (1984)

28) NORLANDER O.; JÄRNBERG P. O.; HAMBERGER B.: Plasma catecholamines during surgical stress: differences between neurolept, enflurane, and isoflurane anaesthesia.
In: Nunn J. F.: Isoflurane, VIII World Congress of Anaesthesiologists, 26. Januar 1984 Manila, Philipinen, BMI (1984)

29) NOWAK H.; ROEBRUCK P.: Biometrie I, Medizinische Statistik, Schattauer, Stuttgart-New York (1982)

30) MÜLLER P. H.; NEUMANN P.; STROM R.: Tafeln der mathematischen Statistik.
3. Auflage, VEB Fachbuchverlag, Leipzig (1979)

31) OLIVER M. F.; KURIEN V. A.; GREENWOOD T. W.: Relation between serum free fatty acids and arrhythmias and death after acute myocardial infarction.
Lancet 1, 710 (1968)

32) OYAMA T.: Endocrine responses to anesthetic agents.
Br. J. Anaesth. 45, 276-281 (1973)

33) OYAMA T.; LATTO P.; HOLADAY D. A.: Effects of isoflurane anaesthesia and surgery on carbohydrate metabolism and plasma cortisol levels in man.
Can. Anaesth. Soc. J. 22, 696-702 (1975 a)

34) PERRY L. B.; VAN DYKE R. A.; THEYE R. A.: Sympathoadrenal and hemodynamic effects of isoflurane, halothane and cyclopropane in dogs.
Anesthesiology 40, 465-470 (1974)

35) ROIZEN M. F.; HORRIGAN R. W.; FRAZER B. M.: Anesthetic doses blocking adrenergic (stress) and cardiovascular responses to incision-MAC BAR.
Anesthesiology 54, 390-398 (1981)

36) SACHS L.; Angewandte Statistik
5. Auflage, Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1978)

37) SELYE H.: Stress in Health and Disease.
Butterworths, London (1976)

38) SICKING K.; VAN AKEN H.; LAWIN P.: Plasmaspiegel von Epinephrin und Norepinephrin sowie Plasma-Renin-Aktivität unter Isoflurane-Anästhesie.
In. Peter K.: Symposium Isofluran, 67-75
Excerpta Medica, Amsterdam-Geneva-Hong Kong-Oxford-Princeton-Tokyo (1984)

39) SCHLIERF G.; KAHLKE W.: Fettstoffwechsel, 143-181
In: Siegenthaler W.: Klinische Pathophysiologie, 5. Auflage, Thieme, Stuttgart-New York (1982)

40) SHERWIN R. S.; SACCA L.: Effects of epinephrine on glucose metabolism in humans: contribution of the liver.
Am. J. Physiol. 247 (2 Pt 1), E157-165 (1984)

41) SIEGENTHALER W.; VETTER W.: Nebennierenmark
In: Siegenthaler W.: Klinische Pathophysiologie, 5. Auflage, Thieme, Stuttgart-New York (1982)

42) STEVENS W. C.; DOLAN W. M.; GIBBONS R. T.; WITHE A.; EGER (II) E. I.; MILLER R. D.; DE JONG R. H.; ELASHOFF R. M.: Minimum alveolar concentrations (MAC) of isoflurane with and without nitrous oxide in patients of various ages.
Anesthesiology 42, 197-200 (1975)

43) STEVENS W. C.; EGER (II) E. I.; JOAS T. A.; CROMWELL T. H.; WITHE A.; DOLAN W. M.: Comparative toxicity of isoflurane, halothane, fluroxene and diethyl ether in human volunteers.
Can. Anaesth. Soc. J. 20, 357-368 (1973)

44) THEYE R. A.; PERRY L. B.; BRIZICA S. M.: Influence of anesthetic agent on response to hemorrhagic hypotension.
Anestesiology 40, 32-40 (1974)

45) UNDEUTSCH D.: Fettstoffwechselstörungen, Physiologie und Pathophysiologie, Untersuchungsmethoden, Epidemiologie und Klinik. Ein Überblick.
Edition <Roche> (1974)

46) WELLHÖNER H. H.: Allgemeine und systematische Pharmakologie und Toxikologie.
3. Auflage, Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1982)

47) WESTERMANN E.: Die Lipolyse und ihre pharmakologische Beeinflußbarkeit.
Fette in der Med. 7, 8 (1965)

Herrn Prof. Dr. Hempel möchte ich für die Überlassung des Themas, seine geduldige Mitarbeit und seine hilfreichen Ratschläge recht herzlich danken.

Lebenslauf

Am 10. März 1958, wurde ich, Gerhard Buck, als Sohn des Max Buck und seiner Ehefrau Anna, geb. Herter, in Riedlingen, Kreis Biberach, geboren.

Von 1965 - 1968 Grundschule in Zwiefalten.
Von 1968 - 1978 Gymnasium Riedlingen.
Abitur bestanden am 19. Mai 1978.

Meine Bundeswehrzeit leistete ich von 1978 - 1979 bei der Luftwaffe ab.

Ab Wintersemester 1979/80 Studium der Pharmazie an der Universität Tübingen.
Ab Wintersemester 1980/81 Studium der Medizin an der Universität Tübingen.
Das Physikum bestand ich am 24. August 1982.

Heirat mit der Zahnmedizinstudentin Marianne Hölz am 25. März 1983.

Am 19. August 1983 bestand ich den ersten, am 23. August 1985 den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung.

Den dritten Abschnitt der ärztlichen Prüfung legte ich mit Erfolg am 10.11.1986 ab.